Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

ALBUMIN UND PRÄALBUMIN IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Min-Sang YI

aus Haejoo/Korea

Würzburg, den 07. 12. 1981

1982

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

ALBUMIN UND PRÄALBUMIN IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Min-Sang YI

aus Haejoo/Korea

Würzburg, den 07. 12. 1981

Referent:	Professor Dr. med. Hans-Georg Mertens
Korreferent:	Oberarzt P.D. Dr. med. Eckard Halves
Dekan:	Professor Dr. med. Karl-August Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	4
2.1. Laser-Nephelometrie von Präalbumin	4
2.2. Präalbumin-Bestimmung mit der Elektroimmundiffusion nach Laurell	6
2.3. Bestimmung von Albumin und Gesamteiweiß	9
2.4. Diskussion über die Bestimmungsmethoden des Präalbumins	9
3. Kontrollgruppe für den Lumballiquor	11
4. Ergebnisse	13
4.1. Veränderung der Präalbumin- und Albumin-Konzentration mit der Zunahme des Gesamteiweißes	13
4.1.1. Lumballiquor	13
4.1.2. Ventrikelliquor	16
4.2. Wirkung der Liquorzirkulationsstörung auf Präalbumin- und Albumin-Konzentration	19
4.3. Präalbumin-, Albumin- und Ig-G-Konzentration bei entzündlichen und nicht entzündlichen neurologischen Erkrankungen und der Multiplen Sklerose	20
4.4. Konzentration von Albumin, Präalbumin und Gesamteiweiß bei einzelnen neurologischen Erkrankungen	23
4.5. Veränderung der Präalbumin- und Albumin-Konzentration in der Neuroaxis	26
4.6. Präalbumin in Liquor und Serum	29
5. Diskussion	31
6. Zusammenfassung	37
7. Literatur	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0080

1. Einleitung

Der Liquor cerebrospinalis wird vorwiegend durch den Plexus chorioideus gebildet. Er füllt die cerebralen Hohlräume aus und umgibt Gehirn und Rückenmark mit einem Flüssigkeitsmantel, der das Zentralnervensystem vor mechanischen Einwirkungen schützt. Der Liquor wird zur Hauptsache über die Arachnoidalzotten drainiert, er fließt aber auch über die Nervenscheiden ab (42). Weiter sind in allen Abschnitten des Zentralnervensystems an den cerebralen Grenzflächen Resorptions- und Sekretionsvorgänge zu bedenken, so daß insgesamt viele und in quantitativer Hinsicht kaum zu überschauende Faktoren die Liquorzusammensetzung beeinflussen.

Nach Bauer (3) gibt es im Liquorraum normalerweise praktisch keine eigenständige Proteinbiosynthese, sondern alle Liquorproteine entstammen dem Blut. Bei Immunprozessen des Zentralnervensystems gibt es Hinweise, daß Immunglobulin durch immunkompetente Zellen im Liquorraum produziert werden. Unter diesen Bedingungen können bis zu 92 % der Immunglobuline (3) im Zentralnervensystem selbst gebildet werden.

Kabat et al. konnten 1942 durch elektrophoretische Auftrennung der Liquorproteine zeigen, daß der Liquor ein anderes Eiweißspektrum als Serum hat. Im Liquor ist die Präalbumin-Fraktion sehr viel höher als im Blut und es gibt im Liquor als weitere Besonderheit die sogenannte tau-Fraktion. Weiter ist im Liquor Ferritin und das gamma-trace-Protein bezogen auf Gesamteiweiß höher konzentriert als im Serum (25, 29, 31). Zur Erklärung dieser Unterschiede wurde von vielen Autoren (18, 31, 39, 48) ein aktiver, stoffspezifischer Transport diskutiert.

Felgenhauer (11) untersuchte die Liquor/Serum-Quotienten für die einzelnen Proteine in Abhängigkeit von der Molekülgestalt (hydrodynamischer Radius) und er kam im Gegensatz

zu älteren Arbeiten zu der Ansicht, daß die Eiweißmoleküle durch passive Diffusion in den Liquorraum gelangen. Bei diesem Prozeß ist die Molekülgestalt neben der Molekülgröße von ausschlaggebender Wichtigkeit. Von zwei Proteinen mit gleichem Molekulargewicht gelangt dasjenige Protein, dessen Struktur einer Kugelgestalt ähnlicher ist, leichter in den Liquorraum, während ein langgestrecktes Protein erheblich schwieriger hineindiffundiert.

Die Eiweißkonzentration ist im Plasma um etwa das 200fache höher als im Liquor. Dieser Konzentrationsgradient wird durch die Blut-Liquor-Schranke, die als eine funktionelle Trennwand zwischen Liquor- und Außenraum wirkt, aufrechterhalten. Als ihr anatomisches Substrat werden cerebrale Kapillarendothelien, Plexusepithel und die interendothelialen "tight junctions" angenommen (5,34). Diese und andere Autoren beobachteten aber auch Fenestrationen des Endothels im Wurzelbereich des Plexus, "gap junctions" bei Ependymzellen und pinozytotische Aktivitäten. Sie hielten diese Strukturen für mögliche Wege des Eiweißtransportes (4, 5, 34).

Neurologische Erkrankungen können mit einer Störung der Blut-Liquor-Schranke im Sinne einer Permeabilitätserhöhung einhergehen, die sich durch Zunahme des Gesamteiweißes und Veränderung des Eiweißbildes im Liquor äußert. Dadurch entsteht ein sogenanntes Mischtyp-Pherogramm (1).

Eine Veränderung der Eiweiß-Konstellation findet man auch beim Gesunden in der Neuroaxis. Nach kaudal nimmt das Gesamteiweiß zu, wobei sich aber die einzelnen Proteinfraktionen unterschiedlich verändern. Nach Steger (40) nimmt die Albumin-Konzentration nach kaudal zu, die "Vorfraktion" (Präalbumin) dagegen ab. Über den Grund für dieses Phänomen in der Neuroaxis gehen die Meinungen auseinander. Einige Autoren nehmen an, daß die erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke im Spinalbereich für diese unter-

schiedliche Konzentrationsveränderung verantwortlich ist (14); andere machen die verlangsamte Zirkulation des Liquors und damit den verminderten Auswascheffekt des Ventrikelliquors in dieser Region dafür verantwortlich (27, 41).

Albumin und Präalbumin sind wegen ihrer Ähnlichkeit im Molekulargewicht (Albumin 69 000, Präalbumin 61 000), in ihrem hydrodynamischen Radius (Albumin 3,60 nm, Präalbumin 3,25 nm) und ihrer elektrophoretischen Mobilität geeignete Vergleichspartner. Trotz dieser Ähnlichkeiten ist der Liquor/Serum-Quotient von Präalbumin mit 1:14 sehr hoch gegenüber dem von Albumin mit 1:237, obwohl man für Präalbumin keine spezielle Funktion und damit keinen Grund für seine Bevorzugung im Liquor findet. Als Ursache dieser hohen Konzentration von Präalbumin im Liquor wurde seine hohe elektrophoretische Mobilität (28), seine globuläre Molekülform (29), eine intrathekale Synthese (31) oder Synthese in der Hirnsubstanz (7) vermutet.

Die direkte quantitative Bestimmung von Präalbumin im nativen Liquor ist wegen seiner niedrigen Konzentration schwierig. Sie wurde von Link et al. (31) mit der radialen Immundiffusion und von Weisner (45) mit der Elektroimmundiffusion nach Laurell (30) durchgeführt.

Die Laser-Nephelometrie bietet sich wegen ihrer hohen Sensitivität als Bestimmungsmethode für Spurenproteine an. Die laser-nephelometrische Messung von Präalbumin wurde in dieser Arbeit entwickelt und mit der schon länger bekannten Elektroimmundiffusion nach Laurell verglichen.

Diese Arbeit hat zum Ziel, durch Bestimmung von Albumin- und Präalbumin-Konzentration im Liquor die Veränderungen dieser Fraktionen bei erhöhter Schrankenpermeabilität und anderen pathologischen Prozessen und auch in der Neuroaxis bei erhaltener Schrankenfunktion aufzustellen.

2. Materialien und Methoden

2. 1. Laser-Nephelometrie (LN) von Präalbumin

2. 1. 1. Materialien

Höhertitrige Kaninchen-Antiseren gegen Human-Präalbumin (Behringwerke) werden mit physiologischer Kochsalzlösung auf Titer von ca. 0,23 verdünnt.
Standard-Human-Serum (Behringwerke):
Aus dem Standard-Human-Serum mit der Konzentration von 345mg Präalbumin pro Liter wird mit physiologischer Kochsalzlösung eine Verdünnungsreihe 1:10, 1:20, 1:40 und 1:80 hergestellt. Man erhält also für die Standard-Eichkurve folgende Präalbumin-Eichlösungen: 34,5 mg/l, 17,25 mg/l, 8,63 mg/l und 4,31 mg/l.
Laser-Nephelometer (Behringwerke, Abb. 1).
LN-Küvette (Behringwerke).

2. 1. 2. Methode

Nach mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Antiserum-Titern stellte sich heraus, daß 100 µl Antiserum mit einem Titer von ca. 0,2 für die Bestimmung des Liquor-Präalbumins am geeignetsten ist (Abb. 2, Tab. 1). Eine Verdoppelung der Antiserum-Menge, die in der Anweisung des Laser-Nephelometer-Herstellers für Albumin empfohlen wird, brachte

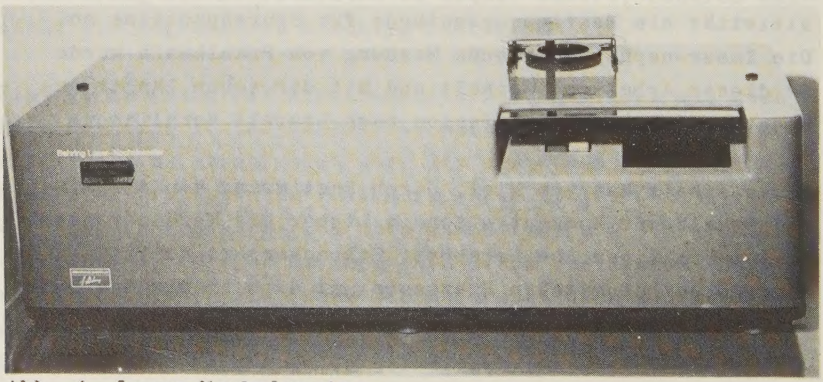


Abb. 1. Laser-Nephelometer.

keinen Vorteil.

Vorschrift für Präalbumin-Bestimmung im Liquor:
100 µl Liquor bzw. verdünntes Standard-Serum werden mit 100 µl Antiserum, Titer ca. 0,23, in LN-Küvetten gemischt und bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach 2 Stunden werden

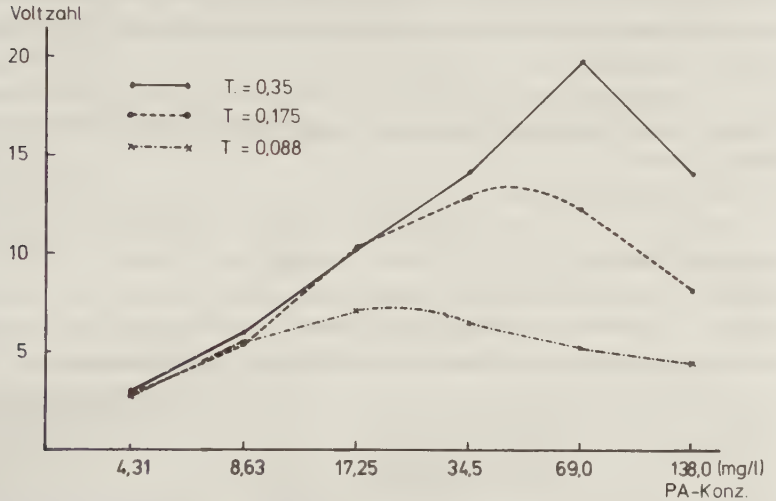


Abb. 2. Kurvenverlauf bei verschiedenen Titern des Anti-Human-Serums gegen Präalbumin (PA).

PA-Konz. (mg/l)	138,0	69,0	34,5	17,25	8,63	4,31
Voltzahl						
bei T=0,350	14,3	20	14,42	10,34	6,02	2,86
bei T=0,175	8,25	12,40	13,10	10,45	5,46	2,81
bei T=0,088	4,52	5,29	6,63	7,13	5,55	2,73

Tab. 1. Versuchsergebnisse für die Bestimmung des Antiserum-Titerbereiches für Liquor-Präalbumin (PA) mit der Laser-Nephelometrie.

die Küvetten aufgeschüttelt und wieder 15 Minuten stehen gelassen, um einen Meßfehler durch die starke Aufwirbelung des Präzipitats zu vermeiden. Dann werden die Küvetten im Laser-Nephelometer gemessen, wobei die Konzentration des Präzipitats in Volt abgelesen wird. Für diese Eichkurve wird die Konzentration der Verdünnungsreihe des Standard-Humanserums gegen die Voltzahl halblogarithmisch aufgetragen und aus dieser Kurve die Konzentration der Probe abgelesen (Abb. 3).

2. 2. Präalbumin-Bestimmung mit der Elektroimmundiffusion nach Laurell

2. 2. 1. Materialien

Barbitalpuffer

Herstellung der Stammpufferlösung:

206 g 5,5-Diäthylbarbitursäure Natriumsalz und
40 g 5,5-Diäthylbarbitursäure (Barbital) werden in 10 Liter destilliertem Wasser gelöst. Der Stammpuffer hat

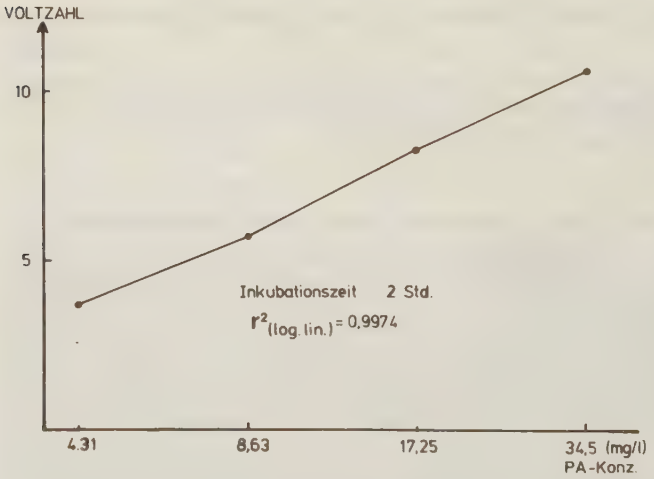


Abb. 3. Standard-Eichkurve für Präalbumin (PA). Inkubationszeit 2 Stunden, Korrelationskoeffizient $r^2_{(log,lin)}=0,9974$.

eine Ionenstärke von μ = 0,1.

Herstellung der Gebrauchspufferlösung:

1 Teil Stammpufferlösung wird mit 4 Teilen destilliertem Wasser verdünnt. Die Gebrauchspufferlösung hat dann eine Ionenstärke von μ = 0,02 und pH von 8,6.

Agarosegel:

Zur Herstellung einer Agarosegel-Platte werden 1,5 g Agarosepulver (Behringwerke) in 100 ml Gebrauchspufferlösung unter Erhitzen bis auf 100°C gelöst. Zur Vermeidung von Mikrobenwachstum werden 10 mg Merthiolat hinzugegeben. Für eine 10 x 10 cm Agarose-Platte benötigt man 15 ml Agarosegel.

Färbelösung:

5,0 g Coomassie Brillant Blue (Serva, Heidelberg) werden in einer Mischung von 2250 ml 96%igem Äthanol, 2250 ml aqua dest. und 500 ml Eisessig gelöst.

Entfärbelösung:

Der ungebundene Farbstoff wird mit dem Lösungsmittelgemisch

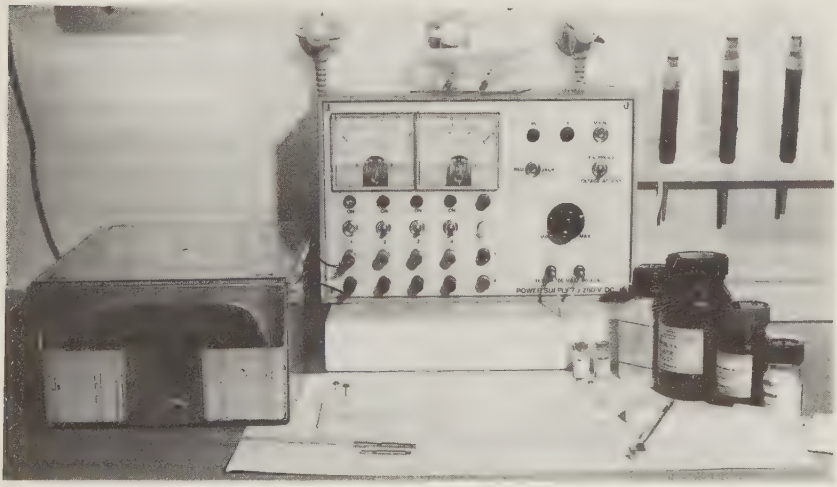


Abb. 4. Links die Elektrophoresekammer, in der Bildmitte der Gleichrichter, links davor zwei Stanzkanülen, rechts vor den Chemikalien eine Mikrospritze für die Probenauftragung.

aus 2250 ml 96%igem Äthanol, 2250 ml aqua dest. und 500 ml Eisessig entfernt.
Antiserum und Standard-Serum-Verdünnungen: siehe 2. 1. 1.

2. 2. 2. Methode

In die mit 250 µl Antiserum beimpfte Agarosegel-Platte (10x10 cm) werden Auftragsstellen mit 4 mm Durchmesser gestanzt. In jedes Stanzloch werden 15 µl nativen Liquors bzw. 15 µl einer Standard-Serum-Verdünnung eingefüllt.

Die elektrophoretische Auftrennung (Abb. 4, s.S. 7) erfolgte bei 80 Volt Gleichstrom, der Feldstärke von 1 - 1,3 Volt pro cm und der Stromstärke 8 - 9 mA. Die Dauer der Elektro-

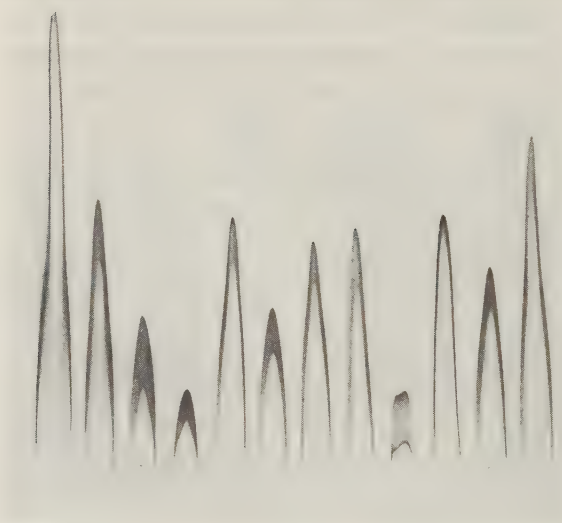


Abb. 5. Elektroimmundiffusion.
Links 4 Standard-Verdünnungen mit Präalbumin-Konzentration von 34,5, 17,25 8,63 und 4,31 mg/l, rechts 8 Liquorproben. Plattengröße 10 x 10 cm, Ausgangsspannung 300 V Gleichstrom, Feldstärke 9 V/cm, Stromstärke 40 mA, Laufzeit 3 Stunden.

phorese beträgt unter diesen Bedingungen 13 - 15 Stunden. Man kann durch Erhöhung der Spannung auf 300 Volt die Elektrophoresedauer auf 3-4 Stunden verkürzen (Abb. 5, s.S. 8).

2. 3. Bestimmung von Albumin und Gesamteiweiß

Zur Albumin-Bestimmung wird der Liquor 1:21 verdünnt. 100 µl verdünnter Liquor wird mit 200 µl Antiserum gegen Human-Albumin (Behringwerke), verdünnt auf Titer ca. 0,11, vermischt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert und dann laser-nephelometrisch gemessen.

Das Gesamteiweiß wird nach der Bromphenolblau-Methode nach Steger (1955) durchgeführt.

2. 4. Diskussion über die Bestimmungsmethoden des Präalbumins

2. 4. 1. Regression der Eichkurve

Eichkurven der Standard-Serum-Verdünnungen beider Methoden zeigten im Konzentrationsbereich von 4 - 40 mg/l, in dem die meisten normalen und pathologischen Liquor-Präalbuminkonzentrationen liegen, eine gute lineare Beziehung. Der Korrelationskoeffizient bei der Laser-Nephelometrie lag, halblogarithmisch ermittelt, bei r=0,997, bei der Elektroimmundiffusion (EID) eine einfache lineare Regression von r=0,998. Über diesen Meßbereich hinausgehende Konzentrationen wurden verdünnt. Anzumerken ist, daß bei der Elektroimmundiffusion die höchste Konzentration der Standard-Verdünnungen (34,5 mg/l) mehrmals über die Platte hinaus lief und keine Front bildete, obwohl die Bedingungen immer gleich waren. Es wurde immer wieder festgestellt, daß die Spannung auf der gleichen Platte je nach der Stelle um 20 bis 50 % unterschiedlich war.

2. 4. 2. Reproduzierbarkeit

Zu diesem Zweck wurde die Präalbumin-Konzentration eines

Poolliquors 3 Monate lang bei jedem Versuch gleichzeitig mitbestimmt. Das Ergebnis aus 11maligen Bestimmungen mit der Laser-Nephelometrie und 9maligen Bestimmungen mit der Elektroimmundiffusion wurde in der Tab. 2 zusammengefaßt. Wie in der Tabelle zu sehen ist, hat die laser-nephelometrische Methode mit einem relativen Fehler von 8,5 % eine bessere Reproduzierbarkeit als die Elektroimmundiffusion mit einem relativen Fehler von 13,4 %.

Weiter stellte man fest, daß der Mittelwert mit der Elektroimmundiffusionsmethode ca. 10 % höher lag als mit der Laser-Nephelometrie. Diese Tendenz wurde auch bei den Präalbumin-Bestimmung von 101 Liquores mit beiden Methoden (s. 2.4.4.) bestätigt.

Außerdem hat dieser Versuch gezeigt, daß das Präalbumin im Liquor bei der Lagerung in $4^{o}C$ für ein paar Monate keine Alternierung erfährt.

2. 4. 3. Aufwand

Der Vorteil beider Methoden ist u.a. die Tatsache, daß nur Mikrolitermengen von Nativliquor verbraucht werden. Der Antiserum-Verbrauch ist bei der Elektroimmundiffusion für 20 Proben mit 0,5 ml geringer als gegenüber 2,0 ml bei der Laser-Nephelometrie. Dagegen ist der Zeitaufwand bei der Elektroimmundiffusion doppelt so hoch wie bei der Laser-

	Laser-Nephelometrie	Elektroimmundiffusion
N	11	9
$\bar{x}$	20,5 mg/l	22,2 mg/l
S.D.	1,75 mg/l	2,96 mg/l
rel. Fehler	8,5 %	13,5 %
Spannweite	17,6 - 22,9 mg/l	18,9 - 25,0 mg/l

Tab. 2. Methodenvergleich: Laser-Nephelometrie mit der Elektroimmundiffusion.

Nephelometrie und die Handhabung der Elektroimmundiffusion viel schwieriger.

2. 4. 4. Korrelation der Ergebnisse beider Methoden

Zur Prüfung, inwieweit die einzelnen Werte beider Methoden übereinstimmen, wurde die Präalbumin-Konzentration von 101 Liquores mit den beiden Methoden erfaßt. Die Wertepaare wurden mit dem t-Test geprüft. Mit t=1,54 zeigten sie keinen signifikanten Unterschied ($\alpha > 0{,}1$), wobei der Mittelwert der Elektroimmundiffusion mit 22,2 mg/l etwa 10 % höher lag als bei der Laser-Nephelometrie mit 20,5 mg/l.

Wegen der besseren Reproduzierbarkeit und vor allem wegen der leichteren Handhabung wurde diese Arbeit mit der Laser-Nephelometrie durchgeführt.

3. Kontrollgruppe für den Lumballiquor

Da Liquor von Gesunden normalerweise nicht erhältlich ist, wurde die Kontrollgruppe für Lumballiquor aus 20 Patienten mit normalen Laborwerten und 10 Patienten, bei denen keine neurologischen Erkrankungen nachgewiesen oder die Verdachtsdiagnosen nicht weiter erhärtet werden konnten, gebildet (Tab. 3). Als Kriterien der "laboratorisch Gesunden" wurden Gesamteiweiß unter 400 mg/l, Albumin 50 - 60 %, gamma-Globulin bis 9 %, Zellzahl niedriger als 16/3 und Normomastixreaktion unterhalb V genommen (7, 38). In der Kontrollgruppe waren 19 männliche und 11 weibliche Personen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren (Spannweite 12 - 79). Wie Tab. 4 zeigt, waren die Mittelwerte von Gesamteiweiß, Albumin und Präalbumin jeweils 303 mg/l, 168 mg/l bzw. 55,4 % und 17,0 mg/l bzw. 5,89 %. Damit stehen diese Werte in guter Übereinstimmung mit Schmidt und Martiar (37), Delank (8), Felgenhauer (11), Laterre (29) und Glasner (20).

lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Total-Protein (mg/l)	Albumin absol. (mg/l)	Albumin rel. (%)	Präalbumin absol. (mg/l)	Präalbumin rel. (%)
8239	B. G.	44	w	380	224	59,1	17,6	4,6
8238	H. A.	44	m	270	156	57,9	15,4	5,7
8252	E. E.	46	w	260	128	49,3	14,3	5,5
8224	S. M.	21	w	400	210	52,5	17,3	4,3
8197	Sch. C.	56	m	220	112	50,9	11,4	5,2
8213	B. P.	28	m	250	135	54,0	16,9	6,8
8277	B. L.	59	m	330	178	54,1	18,3	5,5
8309	St. K.	30	m	240	130	54,3	17,9	7,5
8290	L. J.	56	w	250	136	54,6	20,0	8,0
8406	L. M.	12	w	200	114	51,8	18,2	8,3
8392	J. J.	69	w	290	145	50,0	20,0	6,9
8438	B. R.	23	m	220	117	53,3	16,3	7,4
8390	B. H.	40	m	350	192	54,8	16,2	4,6
8391	G. G.	51	m	340	163	47,8	17,4	5,1
8633	S. W.	20	m	390	218	55,8	17,7	4,5
8611	O. K.	47	m	390	198	50,7	17,0	4,3
8903	O. L.	58	m	220	110	50,0	23,4	10,6
9172	Sch. G.	47	m	280	163	58,1	14,6	5,2
7956	D. A.	58	m	320	121	37,9	14,0	4,4
7991	R. F.	79	w	380	219	57,6	9,2	2,4
8265	S. H.	22	w	200	126	63,0	17,3	8,8
8427	F. R.	16	m	270	175	64,8	18,3	6,8
8789	H. S.	40	w	330	208	62,9	16,5	5,0
9023	F. R.	40	m	240	182	75,8	19,2	8,0
9207	H. M.	23	m	340	187	55,1	15,2	4,5
8386	T. H.	38	m	430	235	54,6	20,1	4,7
9487	S. W.	41	w	320	203	63,6	20,0	6,3
9175	B. H.	29	m	370	214	57,9	15,0	4,1
9198	M. B.	38	m	370	200	53,9	18,5	5,0
9167	L. M.	39	w	250	139	55,6	16,5	6,6

Tab. 3. Kontrollgruppe für Lumballiquor.
w = weiblich, m = männlich.

	Total-Protein (mg/l)	Albumin		Präalbumin	
		absol. (mg/l)	relat. (%)	absol. (mg/l)	relat. (%)
$\bar{x}$	303,3	167,94	55,38	17,00	5,89
SD	67,33	39,48	6,60	2,74	1,75
SE	12,29	7,21	1,20	0,50	0,32

Tab. 4. Statistische Daten der Kontrollgruppe (N = 30).

4. Ergebnisse

4. 1. Veränderung von Albumin- und Präalbumin-Konzentration mit der Zunahme des Gesamteiweißes

4. 1. 1. Lumballiquor

Bei 444 nativen Lumballiquores, unter Ausschluß von Multipler Sklerose und Neurosyphilis wegen der möglichen intrathekalen Synthese von Immunglobulin, wurden Gesamteiweiß, Albumin und Präalbumin bestimmt. Um den Verlauf der einzelnen Fraktionen mit der Schwere der Störung der Blut-Liquor-Schranke zu untersuchen, wurden diese Werte nach Gesamteiweiß, das hier als Parameter der Schrankenfunktion dient (7, 13 und s.a. Kap. 5), in 5 Gruppen eingeteilt, wobei die Liquores mit Gesamteiweiß bis 430 mg/l, d.h. Mittelwert plus 2 Standardabweichungen ($\bar{x}$ + 2SD) des Normwertes (s. Tab. 4), eine Gruppe (Gruppe I) ohne Schrankenstörung bildeten. Die weitere Gruppeneinteilung erfolgte willkürlich mit dem gleichen Abstand von Gesamteiweiß, 430 mg/l (Tab. 5).

Wie zu erwarten war, lagen die Albumin- und Präalbumin-Konzentration der Gruppe I im Normbereich. Das bedeutet, daß in diesem Bereich trotz klinisch pathologischen Befundes die Schrankenfunktion für ungestört gehalten werden darf. Unter diese Gruppe fielen 59 % der gesamten unausgewählt untersuchten Patientenliquores und nach Diagnose

	Gruppe I bis 430mg/l (N=253)	Gruppe II 440 - 860mg/l (N=118)	Gruppe III 870 - 1290mg/l (N=27)	Gruppe IV 1300 - 1720mg/l (N=15)	Gruppe V über 1720mg/l (N=31)
TP (mg/l) $\bar{x}\pm$1SD	312 ±74,6	572 ±120	1014 ±200	1503 ±124	4198 ±2574
Alb absol. (mg/l) $\bar{x}\pm$1SD	185 ±59,4	337 ±118	584 ±194	802 ±171	1726 ±811
relat. (%) $\bar{x}\pm$1SD	57,9 12,2	55,4 ±15,3	55,4 ±18,1	53,4 ±9,1	49,7 ±22,5
PA absol. (mg/l) $\bar{x}\pm$1SD	17,58 ±4,35	19,43 ±7,92	24,70 ±14,73	23,96 ±12,50	39,30 ±26,78
relat. (%) $\bar{x}\pm$1SD	5,93 ±2,06	3,50 ±1,52	2,52 ±1,44	1,79 ±0,63	1,28 ±1,61

Tab. 5. Mittelwerte der 5 nach Gesamteiweiß gebildeten Gruppen, Lumballiquor. TP: Totalprotein, Alb: Albumin, PA: Präalbumin, absol: absolute, relat: relative Konzentration.

hauptsächlich Bandscheibenprotrusion, Wurzelreizsyndrom, degenerative Erkrankungen und Muskelerkrankungen.

Mit der Zunahme des Gesamteiweißes von 572 mg/l in der Gruppe II bis 4198 mg/l in der Gruppe V stieg der absolute Albuminwert von 337 mg/l auf 1726 mg/l etwa gleichermaßen wie das Gesamteiweiß an (Abb. 6). Dagegen blieb seine relative Konzentration in allen 5 Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verändert (Abb. 7). Sie zeigte nur in der Gruppe V mit 49,7 % leicht abnehmende Tendenz. In dieser Gruppe V war dafür Immunglobulin G-Spiegel, der aus 10 Fällen ermittelt wurde, mit 16,2 % signifikant höher ($\alpha < 0{,}01$) als der Normwert. Diese Zunahme des Ig G kann einerseits auf die grobe Störung der Schrankenfunktion und damit auf einen vermehrten Übertritt der

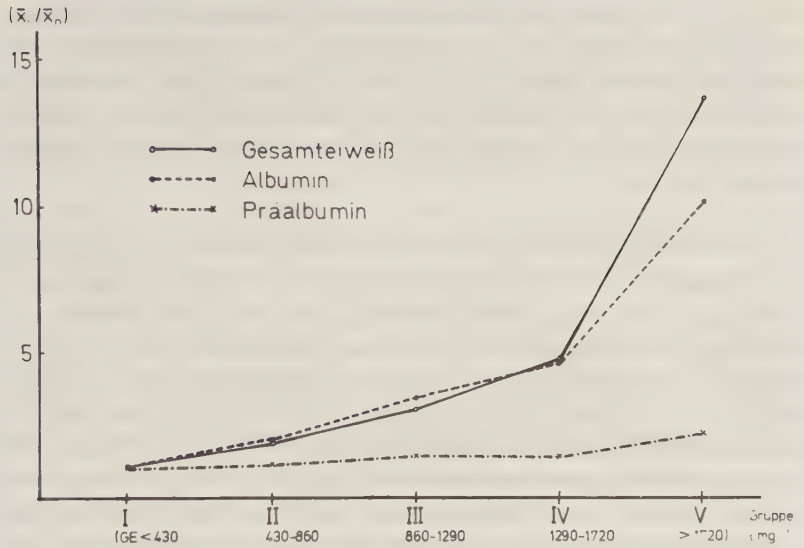


Abb. 6. Zunahmerate der Mittelwerte einzelner Proteinfraktionen in der jeweiligen Gruppe. $\bar{x}_i/\bar{x}_n$: Mittelwert in jeweiliger Gruppe/Mittelwert in der Kontrollgruppe.

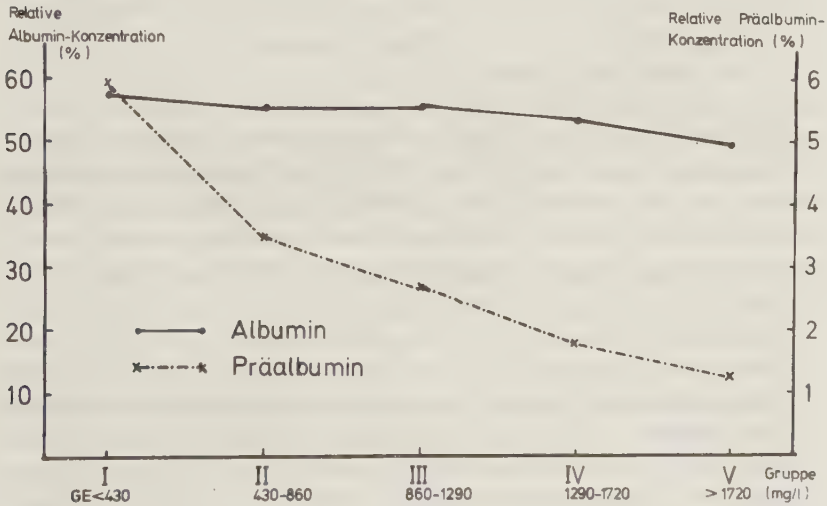


Abb. 7. Relative Konzentrationen von Albumin und Präalbumin bei der Zunahme des Liquor-Gesamteiweißes.

größeren Moleküle wie Immunglobuline zurückgeführt werden. Andererseits kann sie durch lymphozytäre, intrathekale Bildung des Immunglobulins, z.B. bei entzündlichen Erkrankungen, bedingt sein. Die Vermehrung der Immunglobulin-Fraktionen verursacht wahrscheinlich die Abnahme der relativen Albumin-Konzentration.

Die absolute Präalbumin-Konzentration nahm mit der Erhöhung des Gesamteiweißes zu, aber nicht so rasch wie Albumin (Abb. 6). Sie war in der Gruppe II mit 19,4 mg/l nicht signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe. Erst in der Gruppe III war sie mit 24,7 mg/l signifikant erhöht($\alpha < 0{,}01$) und in der Gruppe V erreichte sie mit 39,3 mg/l den doppelten Wert der Kontrollgruppe, während Albumin hier eine 10-fache Erhöhung aufwies (Abb. 6). Durch den langsamen Anstieg des absoluten Präalbuminwertes fiel die relative Konzentration schneller ab, so war sie in der Gruppe II mit 3,50 % signifikant erniedrigt ($\alpha < 0{,}001$) gegenüber der des Kontrollwertes, 5,89 %. Mit der weiteren Vermehrung des Gesamteiweißes näherte sie sich mit 2,52, 1,79 und 1,28 % der relativen Serum-Konzentration (Tab. 5, Abb. 7) an.

4. 1. 2. Ventrikelliquor

Die Befunde von 46 nativen Ventrikelliquores wurden wie beim Lumballiquor nach Gesamteiweiß in 4 Gruppen eingeteilt, wobei sich die Gruppe I aus Liquores mit normalem Gesamteiweißgehalt bildete. Weitere Gruppen wurden bis auf die letzte Gruppe IV mit dem gleichen Abstand von 270 mg/l eingeteilt.

Da während dieser Arbeit keine Kontrollgruppe für Ventrikelliquor aufgestellt werden konnte, wurde der Normbereich des Gesamteiweißes für Ventrikelliquor nach Hill et al. (25), 171 ± 99 mg/l, als Bezugsgröße genommen (Tab. 6). Die Befunde von Weisner und Bernhardt haben im Vergleich zur Hillschen Untersuchung zwar eine umfangreichere Fallzahl, aber a)

Autor	Total-protein (mg/l)	Albumin absolut (mg/l)	Albumin relativ (%)	Präalbumin absolut (mg/l)	Präalbumin relativ (%)
Steger	0,4*		37,6		11,7
Hill et al (n=7)	171±99		46,4±6,5		6,3±1,8
Tveten** (n=10)	192±112		47,3±8,1		5,6±1,6
Weisner u. Bernhardt (n=27)	256±59	83±25	51,9±6,5	32,8	12,8±4,5
eignes*** Ergebnis (n=22)	164±75	89±32	47,3±8,8	22,0±8,0	14,8±6,3

Tab. 6. Normwerte von Gesamteiweiß, Albumin und Präalbumin im Ventrikelliquor bei verschiedenen Autoren (26, 40, 44, 46). * Kafka-Wert, ** bei Tumor-Patienten, *** bei verschiedenen Patienten mit Gesamteiweiß von 0 - 270 mg/l.

wie die Autoren selbst meinen, liegt ihr Gesamteiweißwert nicht nur für Ventrikelliquor, sondern auch für Zisternal- und Lumballiquor wesentlich höher als in anderen Literaturen und der vorliegenden Arbeit (s. Tab. 4), b) mehr als die Hälfte der Fälle, 15 von 27, stammen aus manifest erkrankten Probanden, während die Hillschen Werte von klinisch und laboratorisch "Gesunden" stammen. Die niedrige Präalbumin-Konzentration bei Hill et al (Tab. 6) kann durch Verlust beim Einengen bedingt sein (47).

Wie Tab. 7 zeigt, blieb der Mittelwert von Gesamteiweiß und Albumin in der Gruppe I jeweils mit 164 mg/l und 89,4 mg/l bzw. 47,3 % im Normbereich nach Hill. Das Präalbumin lag in relativer Konzentration mit 14,8 % in der Höhe des Stegerschen und Weisnerschen Wertes, während die absolute Präalbumin-Konzentration im Vergleich zu dem Wert von Weisner und Bernhardt deutlich niedriger war.

Mit der Zunahme des Gesamteiweißes stieg die absolute Al-

	Gruppe I bis 270mg/l (N=22)	Gruppe II 280 - 540mg/l (N=6)	Gruppe III 550 - 810mg/l (N=9)	Gruppe IV über 810mg/l (N=9)
TP (mg/l) $\bar{x}\pm1SD$	164 ±75,5	425 ±61,6	730 ±53,6	1470 ±599
Alb absolut (mg/l) $\bar{x}\pm1SD$	89,4 ±31,8	222,4 ±60,5	372,2 ±79,2	751,1 ±260,3
relativ (%) $\bar{x}\pm1SD$	47,3 ±8,8	51,9 ±8,7	51,9 ±10,7	53,6 ±19,5
PA absolut (mg/l) $\bar{x}\pm1SD$	20,95 ±7,98	27,77 ±8,86	26,44 ±7,52	37,37 ±27,56
relativ (%) $\bar{x}\pm1SD$	14,83 ±6,33	6,83 ±3,06	3,72 ±1,09	2,79 ±2,41

Tab. 7. Mittelwerte der 4 nach Gesamteiweiß gebildeten Gruppen, Ventrikelliquor. TP: Totalprotein, Alb: Albumin, PA: Präalbumin, absolut: absolute, relativ: relative Konzentration.

bumin-Konzentration wie im Lumballiquor rasch an, während seine relative Konzentration sich nicht signifikant veränderte im Vergleich zur Gruppe I. Im Gegensatz zum Lumballiquor wies aber die relative Albumin-Konzentration im Ventrikelliquor bei der Zunahme des Gesamteiweißes auf eine leicht zunehmende Tendenz.

Die Präalbumin-Konzentration nahm in der Gruppe II nicht signifikant ($0,1 > \alpha > 0,05$) zu, seine relative Konzentration war aber durch die langsame Zunahme seiner absoluten Konzentration schon in der 2. Gruppe signifikant erniedrigt ($\alpha < 0,05$).

Aus diesen Ergebnissen kann man sowohl für Lumballiquor als auch für Ventrikelliquor eine Gesetzmäßigkeit der Verhaltensweise des Albumins und Präalbumins bei der ansteigenden

Störung der Blut-Liquor-Schranke aufstellen: Albumin verhält sich in absoluter Konzentration wie Gesamteiweiß, aber seine relative Konzentration bleibt konstant. Präalbumin nimmt in absoluter Konzentration bei der Schrankenstörung nur langsam zu und in relativer Konzentration deutlich ab.

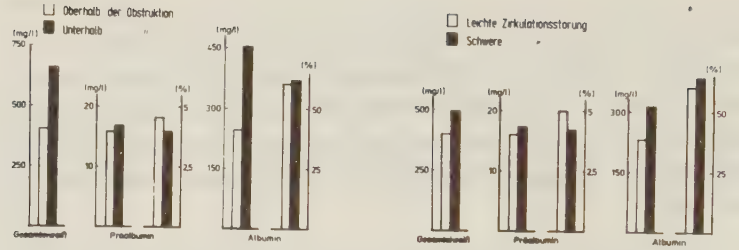
4. 2. Wirkung der Liquorzirkulationsstörung auf die Präalbumin- und Albumin-Konzentration

Bei 52 Patienten mit radiologisch nachgewiesener Verdrängung des Liquorraumes wurde lumbal entnommener Liquor untersucht. Davon waren 32 Fälle als Bandscheibenprotrusion, 16 als Tumor und 4 als sonstige Raumverdrängung im Spinalraum diagnostiziert.

Bei Obstruktion des Liquorraumes und damit verlangsamter Liquorzirkulation war das Gesamteiweiß mit 453 mg/l gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($\alpha < 0{,}001$) erhöht (Tab. 8). Diese Zunahme des Gesamteiweißes war zu 2/3 durch den Anstieg der absoluten Albumin-Konzentration bedingt, was sich an dem signifikanten Anstieg der relativen Albumin-Konzentration besonders deutlich zeigte. Die absolute Konzentration des Präalbumins war aber nicht signifikant erhöht und dadurch lag seine relative Konzentration mit 4,73 % signifikant niedrig.

	Total-protein (mg/l)	Albumin absol. (mg/l)	Albumin relat. (%)	Präalbumin absol. (mg/l)	Präalbumin relat. (%)
Kontrolle	303	168	55,4	17,0	5,89
Zirkulations-störung	453	270	61,0	18,2	4,73

Tab. 8. Vergleich der Protein-Konzentrationen bei Liquorzirkulationsstörung mit der Kontrolle.



A B

Abb. 8. A. Vergleich der Liquor-Protein-Konzentrationen oberhalb (weiße Säulen, N=44) und unterhalb der Obstruktionsstelle (schwarze Säulen, N=8).

B. Vergleich der Liquor-Protein-Konzentrationen bei leichter (weiße Säulen, N=36) und schwerer Zirkulationsstörung (schwarze Säulen, N=8), entnommen oberhalb der Obstruktionsstelle.

Je nach dem Entnahmeort des Liquors war die Protein-Konzentration unterschiedlich. Der Liquor unterhalb des Läsionsortes hatte einen deutlich erhöhten Gesamteiweiß- und Albuminwert gegenüber dem Liquor oberhalb des Läsionsortes (Abb. 8. A). Dagegen spielte die Schwere der Obstruktion keine große Rolle, wenn der Entnahmeort des Liquors oberhalb der Obstruktionsstelle lag (Abb. 8. B). Präalbumin zeigte aber bei allen diesen Gruppen keinen signifikanten Konzentrationsunterschied.

Als Beispiel für die Zirkulationsstörung im Ventrikel wurden 11 Fälle von Hydrocephalus untersucht. Dabei waren Gesamteiweiß (174 mg/l), Albumin (98.8 mg/l bzw. 46,7 %) und Präalbumin (18,9 mg/l bzw. 13,0 %) nicht signifikant verändert.

4. 3. Präalbumin-, Albumin- und Ig G-Konzentration bei entzündlichen und nicht entzündlichen neurologischen Erkrankungen und bei Multipler Sklerose

49 Fälle von diagnostisch gesicherten entzündlichen Erkrankungen im Zentralnervensystem wurden mit nicht entzündlichen neurologischen Erkrankungen verglichen. Multiple Sklerose bildete wegen der intrathekalen Immunglobulin-Synthese gesondert eine Gruppe (Tab. 9).

Von den 3 untersuchten Proteinfraktionen des Liquors unterschieden sich die entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen am deutlichsten durch die Immunglobulin G-Werte. Schon im Normbereich des Gesamteiweißes lag die Ig G-Konzentration bei entzündlichen Erkrankungen weit außerhalb des Normbereiches, während die der nicht entzündlichen Erkrankungen im Normbereich blieb (Abb. 9). Bei einem leicht erhöhten Gesamteiweiß von 440 - 860 mg/l stieg die Ig G-Konzentration bei entzündlichen Erkrankungen auf 121,5 mg/l bzw. 22,1 % weiter an. Die Ig G-Werte in diesen beiden Bereichen von Gesamteiweiß 0 - 430 und 440 - 860 mg/l waren nicht signifikant verschieden von denen der Multiplen Sklerose. Mit der weiteren Zunahme des Gesamteiweißes nahm die absolute Ig G-Konzentration zwar ständig zu, aber nicht so schnell wie es anfangs der Fall war, und damit sinkt seine relative Konzentration im Gesamteiweißbereich von 870 - 1290 mg/l abrupt ab, um wieder langsam anzusteigen.

Entzündliche Erkrankungen (ohne Multiple Sklerose)		Nicht-entzündliche Erkrankungen	
Eitrige Meningitis	13	Psychose	8
Tbc-Meningitis	13	Migräne	5
Virale Meningitis	8	Anfallsleiden	12
Meningoradiculitis	11	Degenerat. Erkrankung	4
sonstige	4	Intoxikation	4
	49	Wurzelreizsyndrom	51
		Tumor im ZNS-Bereich	40
		Subarachnoidalblutung	12
Multiple Sklerose	56		136

Tab. 9. Anzahl der Fälle nach Diagnose.

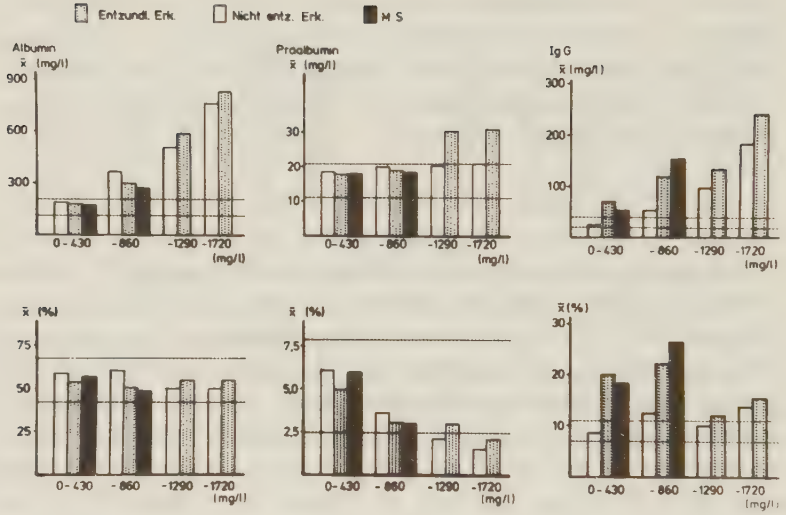


Abb. 9. Konzentrationsvergleich einzelner Fraktionen bei entzündlichen (punktiert), nicht entzündlichen Erkrankungen (weiß) und Multipler Sklerose (schwarz), gruppiert nach Gesamteiweiß, gestrichelte Linien Normbereich.

Entzündliche und nicht entzündliche neurologische Erkrankungen zeigten auch einen Unterschied in der Liquor-Präalbumin-Konzentration. Bei stark erhöhtem Gesamteiweißgehalt ($>$ 1290 mg/l) lag die absolute Präalbumin-Konzentration bei den entzündlichen signifikant höher ($\alpha < 0{,}001$) als bei den nicht entzündlichen Erkrankungen. Dagegen ließ die Albumin-Konzentration im Liquor bei beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied erkennen. Sie war nur bei der Multiplen Sklerose mit erhöhtem Liquoreiweißgehalt signifikant niedriger ($\alpha < 0{,}001$) als bei den nicht entzündlichen.

Weiter waren die Konzentrationen der 3 untersuchten Proteinfraktionen zwischen Multipler Sklerose und entzündlichen Erkrankungen nicht signifikant unterschiedlich, so weit das Gesamteiweiß gleich hoch war.

4. 4. Konzentration von Albumin, Präalbumin und Gesamteiweiß bei einzelnen neurologischen Erkrankungen

378 native Liquores von Patienten mit gesicherten Diagnosen wurden je nach der Erkrankung gruppiert und die Mittelwerte von Gesamteiweiß, Albumin und Präalbumin berechnet (Tab.10). Nach der Höhe des Gesamteiweißes ließen sich die untersuchten Erkrankungen in 4 Gruppen klassifizieren:

1. Mit stark erhöhtem Liquorgesamteiweiß ($\bar{x} > 2000$ mg/l): Bakterielle Meningitis, Tbc-Meningitis, Subarachnoidale Blutung.
2. Mit mittelmäßig erhöhtem Liquorgesamteiweiß ($2000 > \bar{x} > 500$ mg/l): Virale Meningitis, Meningoradiculitis, Tumor, Migräne.
3. Mit leicht erhöhtem Liquorgesamteiweiß ($\bar{x} < 500$ mg/l, nach dem χ^2-Test signifikant erhöht): Bandscheibenprotrusion, Wurzelreizsyndrom, Polyneuropathie, Anfallsleiden, Intoxikation.
4. Ohne signifikante Gesamteiweiß-Erhöhung (nach χ^2-Test): Multiple Sklerose, Cerebrale Insulte, Degenerative Erkrankung, Psychose.

Besonders hohe relative Albumin-Konzentration wurde bei Bandscheibenprotrusion, Wurzelreizsyndrom, Migräne, Psychose und Anfallsleiden beobachtet. bei diesen Erkrankungen lag sie nach dem χ^2-Test signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Bei Multipler Sklerose war aber wider Erwarten kein signifikanter Unterschied der relativen Albumin-Konzentration von der Kontrollgruppe festzustellen. Die absolute Konzentration von Präalbumin war nur bei bakterieller Meningitis und Subarachnoidalblutung signifikant erhöht. Seine relative Konzentration war bei jeder Erkrankung mit Gesamteiweiß-Erhöhung signifikant niedriger, wie bei Tumor, bakterieller und viraler Meningitis, Subarachnoidalblutung, Polyneuropathie und Migräne. Abb. 10 zeigt die Verhaltensweise von Albumin, Präalbumin und Gesamteiweiß bei verschiedenen Erkrankungen zusammenfassend.

Erkrankungen		Totalprotein mg/l	Albumin absolut mg/l	Albumin relativ %	Präalbumin absolut mg/l	Präalbumin relativ %
Eitr. Meningitis	(13)	3026±2966	1264±1065	51,8±17,5	48,8±63,0	1,78±1,14
Tbc-Meningitis	(13)	2315±2351	1131±1138	56,2±10,5	43,1±33,6	2,83±1,70
Virale Meningitis	(8)	913±684	480±375	50,2±12,7	20,8±9,1	2,48±1,94
Meningoradiculitis	(11)	1085±649	598±447	57,2±8,1	27,1±13,3	2,66±1,94
Multiple Sklerose	(56)	375±153	202±81	54,7±13,4	17,0±5,3	5,10±3,12
Polyneuropathie	(6)	387±108	188±91	47,2±12,2	15,2±5,7	3,92±0,99
Subarachnoidal-blutung	(12)	2032±2238	927±865	51,1±13,2	21,8±8,9	2,07±1,39
Cerebrale Insulte	(13)	334±73	189±54	54,7±7,5	19,2±5,7	5,86±1,33
Tumor im ZNS	(56)	862±1282	477±568	55,1±15,5	20,3±11,3	4,01±2,42
Wurzelreizsyndrom	(51)	416±365	256±272	61,4±12,8	19,2±5,8	5,78±2,32
Migräne	(5)	568±311	397±257	66,8±9,6	16,6±1,2	3,58±1,50
Bandscheiben-Protrusion	(55)	380±165	242±104	62,0±13,1	18,5±5,4	5,36±2,02
Degenerative Erkrankungen	(13)	357±165	206±102	57,0±7,3	19,0±3,7	5,61±1,86
Intoxikation	(4)	485±164	289±106	61,2±13,2	19,2±3,5	4,40±1,77
Anfallsleiden	(12)	420±217	288±133	71,6±11,2	18,6±3,9	5,79±4,02
Psychose	(8)	326±96	193±62	60,7±15,1	16,4±2,9	5,41±1,90

Tab. 10. Gesamteiweiß, Albumin- und Präalbumin-Konzentration bei einzelnen Erkrankungen, Anzahl der Fälle in Klammern.

	TP	Albumin		Präalbumin	
		absol.	relat.	absol.	relat.
Eitrige Meningitis (13)	↑↑↑	↑↑↑	=	↑↑	↓↓
Tbc-Meningitis (13)	↑↑↑	↑↑↑	=	↑↑	↓
Virus-Meningitis (8)	↑↑	↑↑	=	↑	↓
Meningo-radiculitis (11)	↑↑	↑↑	=	↑	↓
Multiple Sklerose (56)	=	=	=	=	=
Polyneuropathie	↑	=	↓	(↓)	↓
Subarachnoidal-Blutung (12)	↑↑↑	↑↑↑	=	↑	↓↓
Cerebrale Insulte (13)	=	=	=	=	=
Tumor im Zentral-nervensystem (56)	↑↑	↑↑	=	↑	↓
Wurzelreizsyndrom (51)	↑	↑	↑	=	=
Migräne (5)	↑↑	↑↑	↑	=	↓
Bandscheiben-Protrusion (55)	↑	↑	↑	=	=
Degenerative Erkrankungen (13)	=	=	=	=	=
Intoxikation (4)	↑	↑	↑	=	↓
Anfallsleiden (12)	↑	↑	↑↑	=	=
Psychose (8)	=	↑	↑	=	=

Abb. 10. Veränderung einzelner Protein-Konzentrationen bei verschiedenen Erkrankungen, im Vergleich zur Kontrolle ↑ erhöht, ↓ erniedrigt, = unverändert, Anzahl der Falle in Klammern.

4. 5. Veränderung der Albumin- und Präalbumin-Konzentration in der Neuroaxis

Wie oben erwähnt (s. 4.1.1.), nimmt die absolute Albumin-Konzentration des Lumballiquors mit der Zunahme des Gesamteiweißes zu, wobei seine relative Konzentration konstant bleibt. In der Neuroaxis folgten Albumin und Präalbumin nicht ganz dieser Regel, obwohl das Gesamteiweiß von cranial nach lumbal zunahm.

Im Normbereich des Gesamteiweißes nahm die absolute Albumin-Konzentration von 89,4 mg/l (Mittelwert) im Ventrikel auf 185 mg/l (Mittelwert) in der Lumbalregion zu. Aber seine relative Konzentration nahm auch von 47,3 % im Ventrikelliquor auf 57,9 % im Lumballiquor signifikant zu. Präalbumin war aber im Ventrikelliquor sowohl in absoluter, 20,95 mg/l, als auch in relativer Konzentration, 14,83 %, signifikant höher als im Lumballiquor, 17,58 mg/l bzw. 5,9 % (Abb. 11). Ob diese hohe Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor durch Hydrocephalus verursacht war (39, 44), wurde geprüft durch einen Vergleich von 10 Hydrocephalus-Fällen mit 12

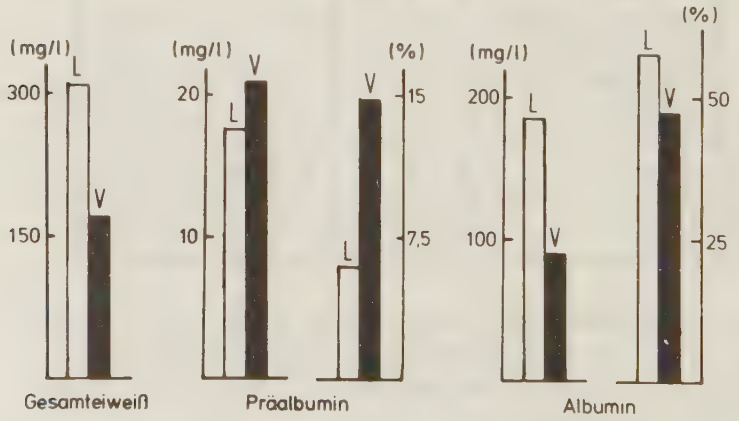


Abb. 11. Vergleich der Konzentration einzelner Protein-Fraktionen in Lumbal- (L, N=253) und Ventrikelliquor (V, N=22) bei normaler Schrankenfunktion.

anderen Fällen derselben Gruppe (Gruppe I in Tab. 7). Das Ergebnis, daß bei Hydrocephalus die absolute Präalbumin-Konzentration mit 16,87 mg/l eher niedriger als bei den anderen, 23,2 mg/l, und seine relative Konzentration mit 14,81 % gleich war, bestätigt, daß Hydrocephalus nicht zur Erhöhung des Mittelwertes der Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor geführt hat.

Auch bei den pathologischen Zuständen, wenn der Gesamteiweißwert in beiden Liquorräumen auf gleicher Höhe lag, war die absolute und relative Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor höher als im Lumballiquor, was sich auf eine ursprünglich hohe Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor zurückführen ließ (Tab. 11).

Dagegen war aber bei ein und demselben Patienten die absolute Präalbumin-Konzentration in der oberen Etage der Neuroaxis nicht immer höher als im Lumballiquor. Das zeigte eine Untersuchung von 13 Liquorpaaren, von denen 5 aus Ventrikel und Lumbalraum und 8 aus Suboccipital- und Lumbalraum gleichzeitig entnommen wurden (Tab. 12). Bei 12 von diesen 13 Liquorpaaren war die absolute Präalbumin-Konzentration im Ventrikel- bzw. Zisternalliquor niedriger als im Lumballiquor. Dadurch war der Mittelwert der absoluten Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor, 27,8 mg/l,

	Ventrikelliquor (N=9) (von Gruppe IV/Tab. 7)	Lumballiquor (N=15) (von Gruppe IV/Tab. 5)
TP	1470 mg/l	1503 mg/l
Alb	751 mg/l	802 mg/l
	53,6 %	53,4 %
PA	37,37 mg/l	23,96 mg/l
	2,79 %	1,79 %

Tab. 11. Vergleich von Ventrikel- und Lumballiquor mit gleich hoher Gesamteiweiß-Konzentration. TP: Totalprotein, Alb: Albumin, PA: Präalbumin.

	Total-Protein (mg/l)	Albumin		Präalbumin	
		absolut (mg/l)	relativ (%)	absolut (mg/l)	relativ (%)
VL	468 ±276	287 ±200	56,8 ±12,5	27,8 ±5,8	9,22 ±7,27
LL	1212 ±406	778 ±411	62,3 ±14,3	37,5 ±12,2	3,28 ±1,34
ZL	379 ±202	217 ±92	57,2 ±18,0	20,0 ±2,4	6,48 ±3,06
LL	1363 ±775	907 ±331	67,8 ±14,4	27,1 ±10,3	2,90 ±2,19

Tab. 12. Vergleich der Liquorpaare aus verschiedenen Etagen der Neuroaxis. Von 5 ventrikulo-lumbalen Paaren 4 bakterielle Meningitis, 1 Obstruktion des Foramen Monroi, von 8 zisterno-lumbalen Paaren 5 spinale Raumforderung, 3 Carcinom-Metastase. VL: Ventrikelliquor, ZL: Zisternalliquor, LL: Lumballiquor.

oder Zisternalliquor, 20,0 mg/l, niedriger als im Lumballiquor, jeweils 37,5 mg/l oder 27,1 mg/l, während seine relative Konzentration in den oberen Etagen signifikant höher lag. Bei diesen Proben war die Zunahmerate des Gesamteiweißes in verschiedenen Etagen nicht einheitlich. Gesamteiweiß im Ventrikelliquor war mit 468 mg/l, Mittelwert von 5 Liquorproben, gegenüber dem Normwert 2,5fach erhöht, während das Gesamteiweiß im Lumballiquor mit 1212 mg/l eine 4fache Erhöhung aufwies. Bei den 8 zisterno-lumbalen Liquorpaaren war das Gesamteiweiß von Zisternalliquor 379 mg/l, was nach Hill et al. (26) etwa 2facher Erhöhung entspricht, während das Gesamteiweiß vom Lumballiquor mit 1363 mg/l 4,5fach erhöht war.

Daraus kann man entnehmen, daß bei diesen 13 Liquorpaaren die Lumbalregion vom pathologischen Prozeß mehr betroffen ist als der intrakranielle Liquorraum und daß dieser unterschiedliche Schädingungsgrad der Blut-Liquor-Schranke in der Neuroaxis zur Veränderung des normalen Verhältnisses

von Präalbumin in der Neuroaxis geführt haben kann (37). Man kann dieses Ergebnis so interpretieren, daß das Präalbumin im Ventrikelliquor bei pathologischen Zuständen nicht höher liegen muß als im Lumballiquor.

4. 6. Präalbumin in Liquor und Serum

Bei 69 Patienten wurden Lumballiquor und Serum gleichzeitig, d.h. im Zeitabstand von weniger als 24 Stunden, entnommen und die Präalbumin-Konzentration bestimmt.

Im Gesamtkollektiv dieser Gruppe korrelierte die Präalbumin-Konzentration im Liquor und Serum nicht (r=0,14) (Abb. 12). Besonders niedrige Korrelation zeigten die 32

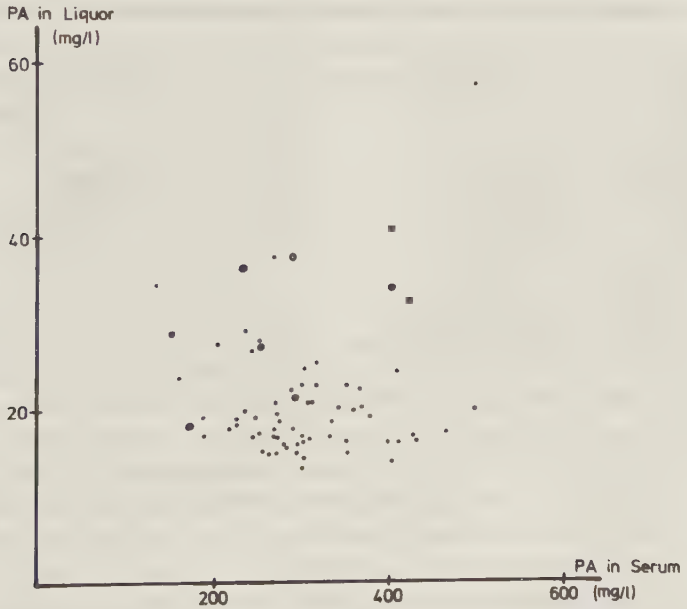


Abb. 12. Präalbumin(PA)-Konzentration in Lumballiquor und Serum von denselben Patienten, N=69, Gesamteiweiß höher als 1300 mg/l, r=0,53; Gesamteiweiß niedriger als 1300 mg/l, r=0,14.

Fälle, bei denen das Gesamteiweiß im Normbereich (unterhalb 430 mg/l) lag. Dagegen war die Präalbumin-Konzentration bei 9 Fällen mit einem Liquorgesamteiweiß oberhalb 1300 mg/l deutlich höher, mit r=0,53, aber dennoch nicht signifikant korreliert. Das spricht gegen eine einfache Diffusion bei der Bildung des Liquorpräalbumins (7).

Immunologische Identität des Präalbumins in Liquor und Serum wurde mit zweidimensionaler Immunelektrophorese (Tandem-Technik) nach Kröll (1969) geprüft. Dabei wurde nach einstündiger Elektrophorese des Serums und des eingeengten Liquors von ein und demselben Patienten das Agarosegel ausgeschnitten und auf eine andere, antikörperhaltige Agaroseplatte übertragen. In der zweiten Dimension wurde dann eine Elektroimmundiffusion nach Laurell durchgeführt.

Abb. 13. Zweidimensionale Immunelektrophorese (Tandem-Technik) von Präalbumin in Liquor (jeweils links) und Serum (rechts), Plattengröße 10x10 cm, Agarosegel 15 ml.
1. Dimension für A und B, Ausgangsspannung am Gleichrichter 300 V, Feldstärke 7 V/cm, Stromstärke (für 2 Platten) ca. 32 mA, Elektrophoresedauer 1 Stunde.
2. Dimension, Antiserum gegen Präalbumin 1 ml (T.=0,25).
A: Ausgangsspannung 300 V, Feldstärke 7 V/cm, Stromstärke 32 mA (für 2 Platten), Dauer 3 Stunden.
B: Ausgangsspannung 80 V, Feldstärke 1 - 1,5 V/cm, Stromstärke 8 mA (für 2 Platten), Dauer 15 Stunden. Zweiteilung der Front des Liquor-Präalbumins hier sichtbar.

Wie Abb. 13 zeigt, ging die Präzipitationslinie des Präalbumins von Liquor und Serum ineinander über. Damit ist die immunologische Identität des Präalbumins in Serum und Liquor bestätigt (2, 15). 7 von 20 untersuchten Probepaaren zeigten eine Zweitielung des Liquorpräalbumins, diese Doppelbande wurde nur im Liquor und nicht im Serum beobachtet (Abb. 13. B).

5. Diskussion

Neurologische Erkrankungen können mit einer Störung der Blut-Liquor-Schranke im Sinne einer Permeabilitätserhöhung einhergehen. Dann findet diese Störung im Proteinspektrum des Liquors einen Niederschlag. Als gut bewährter Parameter dieser Schrankenfunktion gilt Albumin (6, 10, 19, 27) wegen seiner ausschließlichen Plasma-Herkunft (16). Eine andere, in praxi weit verbreitete Methode für die Gradierung der Schrankenstörung richtet sich nach dem Gesamteiweißgehalt. Inwieweit das Gesamteiweiß die Parameterfunktion des Albumins überdeckt, kann durch einen Vergleich der Zunahme des Gesamteiweißes und Albumins bei der Schrankenstörung diskutiert werden.

Nach der Untersuchung von Steger (40) liegt die relative Albumin-Konzentration unabhängig vom Kafka-Wert, der sich von 0,9 bis 6,9 erstreckt, im Bereich von 50 - 60 % des Gesamteiweißes. Das Ergebnis von Glasner (21) bestätigte die konstante relative Albumin-Konzentration von 50 - 60 % trotz der Zunahme des Gesamteiweißes. Nach eigener Untersuchung, in der 444 native Liquores nach Gesamteiweißwert gruppiert sind, liegt sie im Mittelwert bei jeder Gruppe im Bereich von 50 - 60 % und ist nicht signifikant verändert gegenüber dem Kontrollwert. Dieses unveränderte Verhältnis von Albumin zu Gesamteiweiß bedeutet, daß das Albumin und Gesamteiweiß bei Schrankenstörung gleichermaßen zunimmt.

Ein weiterer Beweis für die gleichmäßige Zunahme des Gesamteiweißes und Albumins kommt aus dem Vergleich der absoluten Albumin-Konzentration mit dem Gesamteiweiß. 1970 fand Tourtellotte (43) aus seinem eigenen Ergebnis und dem von Kabat et al. (28) zwischen absoluter Albumin-Konzentration und Gesamteiweiß im Liquor eine gute positive Korrelation (r=0,91 bei Tourtellotte und 0,92 bei Kabat et al.). Ein ähnliches Ergebnis fanden auch Link et al. (31) (r=0,96, N=20). Nach eigener Untersuchung aus 444 Proben ist der Korrelationskoeffizient r=0,91 hoch signifikant ($\alpha < 0{,}0001$). Außerdem zeigt der Ventrikelliquor auch eine enge Korrelation (r=0,90, N=46) zwischen Gesamteiweiß und absoluter Albumin-Konzentration.

Bei der Multiplen Sklerose, einem Beispiel der autochthonen Protein-Synthese im Liquorraum, nimmt mit der Zunahme des Gesamteiweißes auch die absolute Albumin-Konzentration gleichermaßen zu. Tourtellotte (43) fand hier einen etwa gleich hohen Korrelationskoeffizienten, r=0,89 für seine und r=0,90 für die Kabatsche Arbeit, wie beim Kollektiv ohne Multiple Sklerose. Nach eigener Untersuchung korreliert die Gesamteiweißzunahme des Gesamtkollektivs (N=500) einschließlich Multipler Sklerose mit der absoluten Albumin-Konzentration auch hoch signifikant (r=0,91, $\alpha < 0{,}0001$).

Auch die von manchen Autoren beobachtete selektive Zunahme des Albumins bei Liquorzirkulationsstörung (7, 36, 44) beeinträchtigt nicht das Ergebnis der guten Korrelation zwischen Gesamteiweiß und absoluter Albumin-Konzentration, da die sogenannte "Protein-Albumin-Dissoziation" von 6 % bei Zirkulationsstörung im Vergleich zur Zuwachsrate des Gesamteiweißes und Albumins von 150 % relativ gering ist (s. Tab. 8).

Aus diesen Überlegungen kann man behaupten, daß das Gesamteiweiß ein genauso guter Parameter für die Beurteilung der Funktion der Blut-Liquor-Schranke ist wie Albumin. Das wird weiter durch die Tatsache unterstützt, daß die untersuchten

Albumin- und Präalbumin-Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verändert sind, soweit der Gesamteiweißgehalt im Normbereich liegt.

Wie eingangs erwähnt, haben Albumin und Präalbumin einige physiko-chemische Ähnlichkeiten in Molekülgewicht, hydrodynamischem Radius und elektrophoretischer Mobilität. Trotz dieser Ähnlichkeiten verhalten sich Albumin und Präalbumin im Liquorraum unterschiedlich, und zwar deswegen, weil der Präalbumin-Anteil am Liquorprotein mehr als zehnfach höher ist als im Serum, während die relative Albumin-Konzentration im Liquor etwas niedriger liegt als im Serum (26, 37). Bei einer Störung der Blut-Liquor-Schranke dringt auch Präalbumin wie Albumin in den Liquorraum ein, aber im Vergleich zu Albumin oder Gesamteiweiß ist die Zunahmerate von Präalbumin sehr niedrig. Link et al. (31) fanden eine gute Korrelation ($r=0,91$, $N=20$) für die Präalbuminzunahme mit dem Gesamteiweißanstieg, wobei aber Gesamteiweiß eine 11fache, dagegen Präalbumin nur eine 3fache Zunahme aufwies. Nach Glasner lag die absolute Präalbumin-Konzentration bei der größten Schrankenstörung (Gesamteiweiß 1200 mg/l) nur 3fach erhöht, während das Albumin 7fach erhöht war. Die vorliegende Arbeit bestätigt auch die geringe Zunahme des Präalbumins bei der Gesamteiweißzunahme. Die Präalbumin-Zunahme korreliert mit der von Gesamteiweiß signifikant ($r=0,55$, $N=561$, $\alpha < 0,001$). Aber die Zunahmerate des Präalbumins ist so gering, daß seine absolute Konzentration bei leichter Schrankenstörung nicht signifikant erhöht ist. Sie ist bei schwersten Schrankenstörungen (Gesamteiweißwert > 1720 mg/l) gegenüber dem Kontrollwert nur 2,2fach erhöht. Das widerspricht den Beobachtungen Glasners (19, 20), daß die absolute Präalbumin-Konzentration bei den leichten Schrankenstörungen schon erhöht war, während andere Fraktionen, darunter Albumin und Gesamteiweiß, keine Veränderung der Konzentration erfuhren. Wenn man aber den niedrigen Konzentrationsgradienten von Präalbumin im Liquor und Serum, nämlich 1:14, mit dem von Albumin, 1:237 (11,

31), vergleicht, findet man keine einleuchtende Erklärung für die anfängliche Zunahme der absoluten Präalbumin-Konzentration bei der pathologischen Schrankenstörung, die als Permeabilitätserhöhung und damit als eine Erleichterung einfacher Diffusion verstanden wird.

Druch den langsamen Anstieg der absoluten Konzentration von Präalbumin nimmt seine relative Konzentration mit der Zunahme des Gesamteiweißes im Liquor rasch ab, so daß diese Fraktion nach der elektrophoretischer Auftrennung von Liquor mit hohem Gesamteiweißgehalt verschwindet. Bauer (4) schrieb, daß er "keinen einzigen Fall mit hohem Gesamteiweiß und gleichzeitig hoher Vorfraktion" (=Präalbumin) gefunden hätte. Steger (40) fand auch im "Stopliquor" mit sehr hohem Eiweißgehalt keine Vorfraktion. Diese Abnahme der relativen Präalbumin-Konzentration bei erhöhtem Gesamteiweiß wurde auch von anderen Autoren (24) bestätigt. Dagegen fanden aber Glasner und Schmidt (23) keine signifikanten Veränderungen der relativen Präalbumin-Konzentration bei einzelnen Erkrankungen, obwohl bei diesen das Gesamteiweiß von 282 bis 1454 mg/l variierte. Nach eigener Untersuchung liegt sie schon bei der leichten Schrankenstörung signifikant niedrig ($\alpha < 0{,}001$) und bei der schwersten Schrankenstörung mit 1,3 % um 1/5 des Kontrollwertes, 5,89%, niedriger. Diese Abnahme korreliert mit der Zunahme des Gesamteiweißes signifikant ($r = -0{,}43$, $\alpha < 0{,}001$). Es gibt auch bei einzelnen neurologischen Erkrankungen keine Ausnahme dieser Verhaltensweise von Präalbumin, so daß die Präalbumin-Konzentration allein diagnostisch bewertet werden könnte. Da aber hohe absolute und niedrige relative Präalbumin-Konzentration immer und nur bei Erkrankungen mit sehr hohem Gesamteiweiß, z.B. bakterieller Meningitis oder Subarachnoidalblutung, vorkommen, kann man bei solcher Präalbumin-Konstellation annehmen, daß es sich um eine Erkrankung mit sehr hohem Liquoreiweißgehalt und einer schweren Schrankenstörung handelt.

Die Tatsache, daß sich Präalbumin bei der Schrankensötrung

anders verhält als Albumin, das nur aus Plasma durch einfache Diffusion in den Liquorraum gelangt (12, 31), spricht mit der relativ hohen Präalbumin-Konzentration im Liquor für einen selektiven Transport des Präalbumins (7, 25, 26, 31). Diese Behauptung wird weiter durch die Unabhängigkeit der absoluten Präalbumin-Konzentration im Liquor von der im Serum unterstützt (s. Abb. 12). Für eine Plasmaherkunft des Liquor-Präalbumins spricht die immunologische Identität des Liquor- und Serum-Präalbumins. Aber über den Transportmechanismus des Präalbumins vom Blutgefäß in den Liquorraum ist bisher nichts näheres bekannt.

Weiterhin besitzt Präalbumin wegen seiner eigentümlichen Konzentrationsveränderung in der Neuroaxis eine Sonderstellung. Nach elektrophoretischer Untersuchung von Ventrikel- und Lumballiquor bei demselben Patienten fand Steger (40) als erster, daß die Vorfraktion im Ventrikelliquor in absoluter Konzentration zweifach und in relativer Konzentration zehnfach höher lag als im Lumballiquor. Das Ergebnis wurde auch von anderen Autoren bestätigt (26, 46). Nach eigenem Ergebnis nimmt Präalbumin bei normaler Schrankenfunktion sowohl in absoluter als auch in relativer Konzentration von 20,95 mg/l bzw. 14,83 % im Ventrikelliquor zu 17,58 mg/l bzw. 5,89 % im Lumballiquor nach kaudal ab, während die Albumin-Konzentration von 89,4 mg/l bzw. 47,3% auf 185 mg/l bzw. 57,9 % zunimmt. Das entspricht dem Befund von Steger und anderen Autoren über Präalbumin-Konzentration in der Neuroaxis und widerspricht dem Bericht von Weisner (45), daß die absolute Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor nicht höher als im Lumballiquor sei. Nach eigener Untersuchung ist nur bei pathologischen Zuständen die absolute Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor nicht höher als im Luballiquor. Dagegen ist es nicht bestritten, daß die relative Präalbumin-Konzentration im Ventrikelliquor höher liegt als im Lumballiquor. Nach eigener Untersuchung liegt sie im Ventrikeliquor etwa 2,5mal höher als im Lumballiquor

Diese Abnahme der relativen Präalbumin-Konzentration ist mit der Zunahme der relativen Albumin-Konzentration im Spinalraum (26, 40) dadurch erklären, daß der Liquor durch unspezifische Zunahme des Gesamteiweißes, das aus dem Serum in den Spinalraum diffundierte und daher eine dem Serum ähnliche Protein-Konstellation besaß, sein eigentümliches Proteinmuster verliert (2, 8, 37). Diese Veränderung der relativen Konzentration von Albumin und Präalbumin in der Neuroaxis ist also das Produkt einer Mischung aus Liquor ventrikulärer und lumbaler Herkunft (26) und besagt nichts über die Entstehung der höheren Protein-Konzentration im Lumballiquor im Vergleich zum Ventrikelliquor, wie einige Autoren (6, 7, 14) interpretiert haben. Diese im Ventrikelliquor höhere relative und auch absolute Präalbumin-Konzentration als im Lumballiquor spricht lediglich für die ventrikuläre Herkunft der relativ hohen Präalbumin-Konzentration im Lumballiquor (44).

6. Zusammenfassung

Bei 500 frischen nativen Lumballiquores und 46 nativen Ventrikelliquores wurden laser-nephelometrisch Albumin- und Präalbumin-Konzentration bestimmt und ihre Verhaltensweise wurde bei verschieden Kollektiven verglichen. Als Bestimmungsmethode des Präalbumins im Liquor-Konzentrationsbereich ist die Laser-Nephelometrie wegen ihrer hohen Empfindlichkeit, leichten Handhabung und guten Reproduzierbarkeit geeignet.

Soweit das Gesamteiweiß im Normbereich liegt, zeigen weder Albumin noch Präalbumin eine Konzentrationsabweichung gegenüber den Kontrollwerten. Mit der Zunahme des Gesamteiweißes nimmt die absolute Albumin-Konzentration gleich schnell wie das Gesamteiweiß zu und dadurch bleibt seine relative Konzentration im Bereich von 50 - 60 % unverändert. Präalbumin nimmt bei steigendem Liquoreiweißgehalt auch in absoluter Konzentration zu, aber sehr langsam, so daß seine relative Konzentration von 5,89 % in der Kontrollgruppe auf 1,3 % bei der Gruppe mit der schwersten Störung der Blut-Liquor-Schranke (Gesamteiweiß über 1720 mg/l) rasch abfällt. Da die Zunahmerate von Gesamteiweiß und Albumin etwa gleich (Korrelationskoeffizient r=0,91) ist, ist der Gesamteiweißwert ein genauso guter Parameter für die Beurteilung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion wie Albumin.

Bei Zirkulationsstörung verhält sich Albumin etwas abweichend von der oben genannten Regelmäßigkeit. Besonders unterhalb des Obstruktionsortes steigen mit der Zunahme des Gesamteiweißes nicht nur die absolute sondern auch die relative Konzentration auf etwa 64 % an. Entzündliche neurologische Erkrankungen zeigen gegenüber nicht entzündlichen Erkrankungen außer höherer Ig G-Konzentration auch eine höhere Präalbumin-Konzentration bei schwererer Schrankenstörung.

In der Neuroaxis nimmt die Albumin-Konzentration mit der Gesamteiweißzunahme nach kaudal sowohl absolut als auch relativ zu, wie es bei Zirkulationsstörung der Fall ist. Präalbumin nimmt dagegen bei erhaltener Schrankenfunktion nach kaudal in absoluter und relativer Konzentration ab, nämlich 21 mg/l bzw. 14,8 % im Ventrikelliquor auf 17,6 mg/l bzw. 5,89 % im Lumballiquor.

Außerdem ist Präalbumin in Liquor und Serum nach der zweidimensionalen Immunelektrophorese immunologisch identisch. Trotzdem hat die absolute Konzentration von Präalbumin in Liquor und Serum keine signifikante Korrelation ($r=0,14$). Diese Feststellung über Präalbumin spricht für einen selektiven Transport des Präalbumins von Serum in Liquor.

7. Literatur

1. Bauer, H.: Über die Bedeutung der Papier-Elektrophorese des Liquors für die klinische Forschung, Dtsch. Z. Nervenheilk. 170: 381-401 (1953).
2. Bauer, H.: Zur Frage der Liquorproteine mit den Eiweißkörpern des Blutserums, Dtsch. Z. Nervenheilk. 175: 354-377 (1956).
3. Bauer, H.: Klinisch-chemische Diagnostik der Cerebrospinalflüssigkeit. In: Cerebrospinalflüssigkeit, hrsg. von D. Dommasch und H. G. Mertens, S. 79-83 (1980).
4. Brightman, M. W., I. Klatzo, Y. Olsson, T. S. Reese: The Blood Brain Barrier to Protein under normal and pathological Conditions, J. neurol. Sci. 10: 215-239 (1970).
5. Brightman, M. W., T. S. Reese: Junctions between intimately apposed Cell Membranes in the Vertebrate Brain, J. of Cell Biology, 40: 648-677 (1969).
6. Cutler, R. W. P., R. K. Deuel, C. F. Barlow: Albumin Exchange between Plasma and Cerebrospinal Fluid, Arch. Neurol. 17: 261-270 (1967).
7. Davson, H.: Physiology of the Cerebrospinal Fluid, London, 1967, S. 272-292.
8. Delank, H. W.: Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung, Darmstadt, 1965.
9. Delank, H. W.: Klinische Liquordiagnostik, Nervenarzt 43: 57-68 (1972).
10. Eickhoff, K., J. Wikström, S. Poser, H. Bauer: Protein Profile of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis with Special Reference to the Function of the Blood Brain Barrier, J. Neurol. 214: 207-215 (1977).
11. Felgenhauer, K.: Protein Size and Cerebrospinal Fluid Composition, Klin. Wschr. 52: 1158-1164 (1974).
12. Felgenhauer, K., G. Schliep, N. Rapic: Protein Permeability of the Blood-CSF Barrier. In: H. Peeters (Hrsg), Protein of the Biological Fluid, Vol. 23, S. 481-487 (1975).

13. Felgenhauer, K., G. Schliep, N. Rapic: Evaluation of the Blood-CSF-Barrier by Protein Gradients and the Humoral Immune Response within the CSF, J. Neur. Sci. 30: 113-128 (1976).
14. Fishman, R. A., J. Ransohoff, E. F. Osserman: Factors Influencing the Concentration Gradient of Protein in Cerebrospinal Fluid, J. clin. Invest. 37: 1419-1424 (1958).
15. Frick, E: Immunoelektrophoretische Untersuchung zur Spezifität der Liquoreiweißkörper, Klin. Wschr. 40: 152-153 (1962).
16. Frick, E., L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J-131-markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis, Klin. Wschr. 36: 66-69 (1958).
17. Frick, E., L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J-131-markiertem gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper, Klin. Wschr. 36: 857-863 (1958).
18. Frick, E., L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J-131-markiertem Transferrin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper, Klin. Wschr. 41: 589-593 (1963).
19. Ganrot, K., C. B. Laurell: Measurments of Ig G and Albumin Content of Cerebrospinal Fluid, and Its Interpretation, clin. Chem. 20: 571-573 (1974).
20. Glasner, H.: Barrier Impairment and Immune Reaction in the Cerebrospinal Fluid, Eur. Neurol. 13: 304-314 (1975).
21. Glasner, H.: Zur Pathophysiologie der Liquorproteine, Dtsch. med. Wschr. 100: 1630-1633 (1975).
22. Glasner, H., U. Piepgras: CSF Circulation and Blood-CSF Barrier, Eur. Neurol. 17: 280-285 (1978).
23. Glasner, H., L. R. Schmidt: Die Mikrozonenelektrophorese des nicht eingeengten Liquor cerebrospinalis bei Erkrankungen des Nervensystems, Nervenarzt, 47: 675-681 (1976).
24. Glasner, H., Ch. Wenig: Zur Pathophysiologie der Liquorimmunglobuline, Klin. Wschr. 51: 806-809 (1973).

25. Goodman, M., M. Vulpe: A quantitative immunochemical Method for determining Serum and Cerebrospinal Fluid Proteins, World Neurology, 2: 589-601 (1961).
26. Hill, N. C., B. F. McKenzie, W. F. McGuckin, N. P. Goldstein, H. J. Svien: Proteins, Glycoproteins and Lipoproteins in the Serum and Cerebrospinal Fluid in Healthy Subjects, Proc. Mayo Clin. 33: 686-698 (1958).
27. Hochwald, G. M.: Influx of Serum Proteins and their Concentration in Spinal Fluid along the Neuroaxis, J. neurol. Sci. 10: 269-278 (1970).
28. Kabat, E. A., D. H. More, H. Landow: An electrophoretic Study of the Protein Components in Cerebrospinal Fluid and their Relationship to the Serum Proteins, J. clin. Invest. 21: 571-577 (1942).
29. Laterre, E. C.: Proteine im Liquor cerebrospinalis (I), Laboratoriumsblätter, 25: 125-130 (1975).
30. Laurell, C. B.: Electroimmunoassay, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29, Suppl. 124: 21-37 (1972).
31. Link, H., O. Zettervall, G. Blennow: Individual Cerebrospinal Fluid (CSF) Proteins in the Evaluation of Increased CSF Total Protein, Z. Neurol. 203: 119-132 (1972).
32. Lorenzo, A. V., J. P. Hammerstad, R. W. P. Cutler: Cerebrospinal Fluid Formation and Absorption and Transport of Iodide and Sulfate from the Spinal Subarachnoid Space, J. neurol. Sci. 10: 247-258 (1970).
33. Nerke, O.: Liquorzirkulationsstörung, Fortsch. Neurol. Psychiat. 44: 462-488 (1976).
34. Reese, T. S., M. J. Karnovsky: Fine structural Localization of a Blood Brain Barrier to exogenous Peroxidase, J. of Cell Biology, 34: 207-217 (1967).
35. Schaltenbrand, G., H. Wolf: Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen. In: Handbuch der Neurochirurgie I, hrsg. von H. Olivecrona, W. Tönnis, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S. 115-132 (1959).
36. Schliep, G., K. Felgenhauer: The alpha-2-Macroglobulin Level in Cerebrospinal Fluid, a Parameter for the Con-

dition of the Blood-CSF-Barrier, J. Neurol. 207: 171-181 (1974).

37. Schmidt, C., H. Martiar: Das Quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine, Dtsch. Z. Nervenheilk. 174: 443-459 (1956).
38. Schmidt, R. H.: Liquorelektrophorese und Kolloidreaktion. In: R.H. Schmidt (Hrsg.), Der Liquor cerebrospinalis, Berlin 1968, S. 207-249 und 413-414.
39. Spector, R., A. Z. Spector, S. R. Snodgrass: Model for transport in the central nervous system, Am. J. Physiol. 232: 73-79 (1977).
40. Steger, J.: Elektrophoretische Untersuchung des Liquors, Dtsch. Z. Nervenheilk. 171: 1-19 (1953).
41. Sweet, W. H., G. L. Brownell, J. A. Scholl, D. R. Bowsher, P. Benda, E. E. Stickley: The Formation, Flow and Absorption of Cerebrospinal Fluid: Newer Concept based on Studies with Isotopes, Res. Publ. Ass. Res. nerv. ment. Dis. 34: 101-159 (1954).
42. Thorn, L.: Zur Bildung und Resorption des Liquor cerebrospinalis, Dtsch. med. Wschr. 98: 2252-2256 (1973).
43. Tourtellotte, W.: On Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin-G (Ig-G) Quotients in Multiple Sclerosis and other Diseases, J. neurol. Sci. 10: 279-304 (1970).
44. Tveten, L.: Cerebrospinal-Fluid Proteins in Obstructive Lesions of the Central Nervous Systems, Acta Neurol. Scandinav. 41: 80-91 (1965).
45. Weisner, B.: Proteine des Liquor cerebrospinalis, Habil.-Schrift, Hamburg, 1979.
46. Weisner, B., W. Berhardt: Protein Fractions of Lumbar, Cisternal and Ventricular Cerebrospinal Fluid, J. neurol. Sci. 37: 205-214 (1978).
47. Weitbrecht, W.-U., U. Consbruch: Mikroelektrophorese des nicht eingeengten Liquor cerebrospinalis, Dtsch. med. Wschr. 103: 1274-1276 (1978).
48. Westergaard, E., M. W. Brightman: Transport of Protein across normal cerebral Arterioles, J. Comp. Neur. 152: 17-44 (1973).

Dem Direktor der Neurologischen Klinik, Herrn Professor Dr. med. H. G. Mertens, habe ich dafür zu danken, daß diese Arbeit angefertigt werden konnte.

Für die Überlassung von Ventrikelliquor danke ich dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik, Herrn Professor Dr. med. K.-A. Bushe, und besonders Herrn Oberarzt P.D. Dr. med. E. Halves.

Die praktische Durchführung der Arbeit wurde von Herrn Dr. rer. nat. K.-W. Pflughaupt gefördert und ich schulde ihm viele wertvollen Anregungen.

Die Assistentinnen des Klinisch-chemischen Labors, v. a. Frau Preis MTA, haben durch praktische Ratschläge zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

L E B E N S L A U F

Am 2. 4. 1945 wurde ich, Min-Sang Yi, als Sohn des Bankangestellten Kyung-Ha Yi und seiner Ehefrau Yung-Ja Sim in Haejoo/Korea geboren.

Von 1951 bis 1963 besuchte ich hintereinander die Donam Volksschule, die Heiliger-Geist-Mittel- und -Höhere-Schule in Seoul. 1963 - 1971 studierte ich mit Unterbrechung durch den Militärdienst von 1965 bis 1968 an der Theologischen Fakultät des Catholic College in Seoul.

Im Oktober 1973 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland und studierte bis Sommersemester 1975 katholische Theologie an der Universität Regensburg, wo ich im Wintersemester 1975 mein Medizinstudium aufnahm. Seit dem Wintersemester 1977 setzte ich das Studium an der Universität Würzburg fort und legte dort am 10. 11. 1981 mein Staatsexamen ab.

Ich bin verheiratet und habe ein Kind.

Yi Minsang

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80